

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 Offenlegungsschrift
①1 DE 3328862 A1

⑤1 Int. Cl. 3:
G 01 N 21/25
G 01 N 33/48
G 01 J 3/28

②1 Aktenzeichen: P 33 28 862.3
②2 Anmeldetag: 10. 8. 83
④3 Offenlegungstag: 28. 2. 85

DE 3328862 A1

⑦1 Anmelder:
Siemens AG, 1000 Berlin und 8000 München, DE

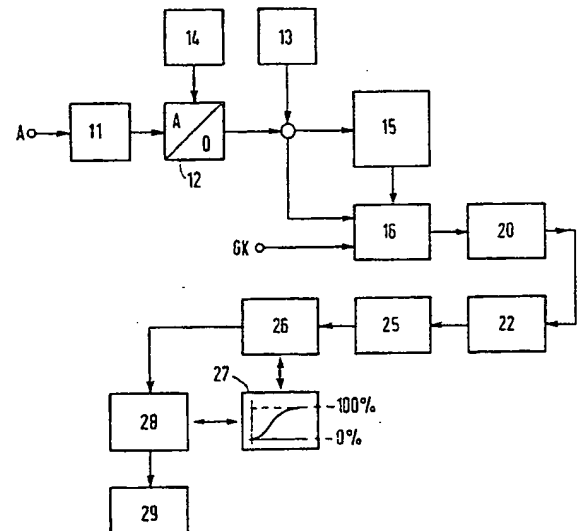
⑥1 Zusatz zu: P 32 34 388.4

⑦2 Erfinder:
Brunner, Manfred; Ellermann, Regina, 8520 Erlangen,
DE; Kessler, Manfred, Prof., 8520 Buckenhof, DE

© 1983 Siemens AG

⑤4 Verfahren und Vorrichtung zur Gewebefotometrie, insbesondere zur quantitativen Ermittlung der Blut Sauerstoff-Sättigung aus fotometrischen Meßwerten

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Gewebefotometrie, insbesondere zur quantitativen Ermittlung der Blut-Sauerstoff-Sättigung aus fotometrischen Meßwerten, welche mittels eines Fotometers mit Monochromator periodisch gewonnen werden. Bisher konnten aus fotometrischen Spektren im wesentlichen nur qualitative Aussagen abgeleitet werden. Gemäß der Erfindung wird aus der periodischen Signalfolge ein erstes Spektrum herausgegriffen, anhand eines wählbaren Gütekriteriums eine vorgegebene Anzahl weiterer Spektren ausgewählt, eine Fourier-Transformation der Spektren in den Frequenzraum vorgenommen und anhand von Signalen im Fourier-Spektrum durch Vergleich mit einer vorgegebenen Eichkurve der charakteristische Wert einer Meßprobe, insbesondere die Blutsauerstoffsättigung ermittelt. Die zugehörige Vorrichtung mit einer Auswerteschaltung umfaßt dabei wenigstens eine Auswahlinheit, eine Einheit zur Fourier-Transformation und einen Signalselektor.



DE 3328862 A1

Patentansprüche

- (1. Verfahren zur Gewebefotometrie, insbesondere zur
quantitativen Ermittlung der Blut-Sauerstoff-Sättigung
5 aus fotometrischen Meßwerten, welche bei einer Meßprobe
mittels eines Fotometers mit Monochromator periodisch
gewonnen werden, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß
- 10 a) aus der periodischen Signalfolge ein erstes
Spektrum herausgegriffen wird,
- b) anhand eines wählbaren Gütekriteriums eine vor-
gegebene Anzahl weiterer Spektren ausgewählt wird,
- 15 c) eine Fourier-Transformation der Spektren in den
Frequenzraum vorgenommen wird und
- d) anhand von Signalmerkmalen im Fourier-Spektrum
20 durch Vergleich mit einer vorgegebenen Eichkurve
der charakteristische Wert der Meßprobe, insbe-
sondere die Blutsauerstoffsättigung, ermittelt
wird.
- 25 2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß für den Verfahrens-
schritt a) das erste Spektrum mittels eines Trigger-
impulses abgeleitet wird.
- 30 3. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß das Gütekriterium bei
Verfahrensschritt b) einen Formvergleich der Spektren
beinhaltet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Formvergleich nach Digitalisierung der Spektrendaten erfolgt.
5. 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Digitalisierung vom Monochromator wellenlängenabhängig gesteuert ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Meßsignal einer
10 Störungsreduktion unterzogen wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Störungsreduktion
15 mittels selektiver Addition und anschließender Mittelung (sog. averaging) erfolgt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß für die selektive
20 Addition zwischen 15 und 60 Spektren, vorzugsweise 30 Spektren, ausgewählt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß für Verfahrensschritt
25 d) als Signalmerkmal die Amplituden bestimmter Frequenzen bzw. Frequenzbereiche herausgegriffen werden.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Amplitude eines
30 Maximums herausgegriffen wird.
11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der
Summen der Amplituden solcher Frequenzen die oberhalb
35 eines vorgegebenen Signalminimums liegen, zur Summe

der Amplituden derjenigen Frequenzen, die unterhalb des Minimums liegen, als Signalmerkmal herangezogen wird.

12. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
5 k e n n z e i c h n e t , daß die Eichkurve durch Korrelation mit einer oxygenierten und einer desoxygenierten Probe ermittelt wird.

13. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach
10 Anspruch 1 oder einem der Ansprüche 2 bis 12, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Auswerteschaltung wenigstens eine Auswahleinheit (11 -
16) für die Spektren, eine Einheit zur Fourier-Transformation (25) und einen Signalselektor (26) zum Ver-
15 gleich der selektierten Merkmale mit einer vorgegebenen Eichkurve umfaßt.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die Auswahlein-
20 heit (11 - 16) Mittel zum Selektieren der Meßspektren anhand vorgegebener Gütekriterien aufweist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 13, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß zusätzliche eine
25 Einheit zur Störungsreduktion (20) vorhanden ist.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die Einheit zur
Störungsreduktion (20) ein Mittelwertbildner ist.

30

17. Vorrichtung nach Anspruch 13, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß ein Speicher
(15) vorhanden ist, in welchem die aufgenommenen
Spektren zur weiteren Verarbeitung zwischengespeichert
35 werden.

18. Vorrichtung nach Anspruch 13, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß dem Signalselektor
(26) eine Einheit (27) zur rechnerischen Festlegung der
Eichkurve zugeordnet ist.

5

19. Vorrichtung nach Anspruch 13, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß vor der Einheit
zur Fourier-Transformation (25) eine Einrichtung (22)
zur Spiegelung und/oder Entzerrung der Meßspektren

10 eingeschaltet ist.

20. Vorrichtung nach Anspruch 13, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß ein Digital-Rechner
zur Auswertung vorhanden ist.

15

21. Vorrichtung nach Anspruch 20, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß als Digital-Rechner
ein Mikroprozessor mit zugehörigem Speicher verwendet
wird.

20

25

30

35

Verfahren und Vorrichtung zur Gewebefotometrie, insbe-
5 sondere zur quantitativen Ermittlung der Blut-Sauer-
stoff-Sättigung aus fotometrischen Meßwerten

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine
Vorrichtung zur Gewebefotometrie, insbesondere zur
10 quantitativen Ermittlung der Blut-Sauerstoff-Sättigung
aus fotometrischen Meßwerten, gemäß dem Oberbegriff
des Patentanspruchs 1.

Für die Sauerstoffversorgung in Körpergeweben spielt der
15 Oxygenierungsgrad des Sauerstoffträgers Hämoglobin im
Kapillarnetz des Gewebes eine maßgebliche Rolle. Mit
Hilfe der Reflexionsspektroskopie kann aufgrund des
unterschiedlichen Absorptionsverhaltens von oxygeniertem
und desoxygeniertem Hämoglobin prinzipiell eine Aussage
20 über den momentanen Oxygenierungsgrad in den oberfläch-
lich verlaufenden Kapillaren getroffen werden. Es ist
bereits bekannt, Reflexionsspektroskopie als Gewebe-
fotometrie "in vivo" durchzuführen. Dabei wird insbe-
sondere durch den Einsatz von flexiblen Lichtleitern
25 die Untersuchung in kleinen Arealen möglich, wobei Arte-
fakte durch Bewegungen der Gewebeoberflächen durch kurze
Aufnahmezeiten verhindert werden sollen.

Es sind Lichtleiter-Fotometer vorgeschlagen worden,
30 mit denen Signalspektren einer Gewebeprobe in Abhängig-
keit von der Wellenlänge ermittelt werden können. Aus
dem Amplitudenverlauf eines einzelnen Spektrums kann
ein Sachverständiger Aussagen über die Oxygenierung
der Gewebeprobe ableiten.

Allerdings blieben die Aussagen bisher weitgehend auf eine qualitative Deutung der Spektren beschränkt. Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Verfahren anzugeben sowie eine zugehörige Vorrichtung zu schaffen, mit
5 denen quantitative Aussagen über charakteristische Größen von Meßproben gemacht werden können.

Die Aufgabe ist erfindungsgemäß durch die kennzeichnenden Merkmale des Verfahrenshauptanspruches 1 sowie des
10 darauf zurückbezogenen Vorrichtungsanspruches 13 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Mit der Erfindung lassen sich in überraschend einfacher
15 Weise die bei der Gewebefotometrie periodisch anfallenden Spektren auswerten. Es können nunmehr auch genaue quantitative Aussagen insbesondere über den Oxygenierungsgrad von Hämoglobin beliebiger Meßproben gemacht werden. Damit ist nun ein Weg aufgezeigt, mit dem der
20 Einsatz des beschriebenen Verfahrens in die klinische Praxis entscheidend erleichtert wird.

Weitere Vorteile und Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Figurenbeschreibung anhand
25 der Zeichnung in Verbindung mit den übrigen Unteransprüchen.

Es zeigen:

30 Fig. 1 den schematischen Aufbau eines Fotometers mit Spektrometer,

Fig. 2 eine Originalkurve zur Gewebefotometrie, die mit dem verwendeten Spektrometer gemessen
35 wurde,

Fig. 3 das Ergebnis einer Vorverarbeitung für eine oxygenierte und eine desoxygenierte Meßprobe,

Fig. 4 die zugehörigen Kurven im Frequenzraum,

5

Fig. 5 derartige Kurven zur Darstellung der Kinetik des Desoxygenierungsvorganges,

10

Fig. 6 blockschaltbildmäßig eine Vorrichtung zur Durchführung der anhand der Figuren 2 bis 5 dargestellten Verfahrensschritte.

In der Figur 1 besteht ein Mikro-Lichtleiter-Fotometer im wesentlichen aus einer Lichtquelle 1, die durch eine
15 Xenon-Höchstdrucklampe realisiert ist. Von der Lichtquelle 1 wird das Licht über ein Filtersystem 2 auf eine Lichtleitfaser 3 von 70 µm Durchmesser als Sendeleit-
leiter Gewebeprobe P geleitet. Das reflektierte Licht wird über sechs Fasern, die ringförmig um den Sende-
20 lichtleiter angeordnet und pauschal mit 4 bezeichnet sind, zu einem Wellenlängenselektor geführt. Letzterer besteht aus einer mittels eines Motors 6 rotierbaren Verlaufsinterferenzfilterscheibe 5 als Monochromator, bei der in Abhängigkeit vom Drehwinkel Licht unter-
25 schiedlicher Wellenlänge zwischen 495 nm und 615 nm selektiert wird. Die Interferenzfilterscheibe 5 läßt an der Meßstelle M in Abhängigkeit vom Drehwinkel das Licht verschiedener Wellenlängen passieren, wobei bei einem Drehwinkel von 0 bis 180° der Wellenlängenbereich
30 zwischen 495 und 615 nm in aufsteigender Folge und im Bereich von 180 bis 360° in umgekehrter Richtung durch-
laufen wird. Die Intensität des transmittierten Lichtes wird von einem Fotomultiplier 7 gemessen und in Form eines analogen Spannungssignals zwecks Auswertung und
35 weiterer Verrechnung ausgegeben. Das Spannungssignal ge-

langt dazu auf eine vorzugsweise digital arbeitende Auswertevorrichtung 10, die weiter unten im einzelnen beschrieben wird. Bei jeder Scheibenumdrehung des Monochromators 5 kann ein Triggerimpuls für die Auswertung 5 abgeleitet werden.

Es ist auch möglich, ein Spektrometer zu verwenden, bei dem das eingestrahlte Licht monochromatisiert und dann das Spektrum periodisch abgescannt wird. Durch Ableitung 10 weiterer Triggerpulse können bestimmte Wellenlängen markiert werden, um die Digitalisierung der Meßsignale wellenlängenabhängig zu steuern.

Der Aufbau der Auswertevorrichtung 10 wird anhand der 15 Figur 6 beschrieben; aus den Figuren 2 bis 5 ergibt sich zunächst im wesentlichen die verfahrensmäßige Behandlung der Meßsignale.

Figur 2 zeigt einerseits, daß das Meßsignal periodisch 20 mit der Rotation der Interferenz-Filterscheibe 5 verläuft und andererseits, daß es von einem starken Rauschen überlagert wird. Zur weiteren Signalverarbeitung müssen die Signale in einzelne Perioden getrennt werden. Dabei besteht die Schwierigkeit, daß einerseits 25 die Periodenlänge unbekannt ist und andererseits die Längen verschiedener Perioden nicht identisch sind. Letzteres kann beispielsweise durch Schwankungen der Rotationsgeschwindigkeit der Verlaufsinterferenzfilterscheibe 5 bewirkt werden.

30

Bei dem vorgeschlagenen Verfahren wird zunächst ein "Referenz-Spektrum" ermittelt. Als Kriterium für die Güte eines solchen Spektrums können u.a. das Signal/Rausch-Verhältnis, die Signalthöhe oder andere Signal-

35

- eigenschaften herangezogen werden. Durch Vergleich einzelner Spektren anhand der Gütekriterien werden andere geeignete Abschnitte für die Auswertung gefunden. Beispielsweise werden zunächst eine "Referenz-Periode" 5 ermittelt und mittels Korrelation die ähnlichsten Abschnitte gefunden. Dabei kann auch genutzt werden, daß die Interferenzfilterscheibe 5 unabhängig vom Meßsignal bereits eine periodische Grundfunktion erzeugt, deren Maxima bzw. Minima zur Periodenfindung dienen.
- 10 Es werden also mit obigem Verfahren aus den Meßspektren einander ähnliche Abschnitte aufgefunden. Zwar ist die Korrelationslänge im wesentlichen durch die Länge des Referenzspektrums bestimmt; es lassen sich aber unter- 15 schiedliche Periodenlängen durch Überlappung der Korrelationsfelder kompensieren. Durch letzteren Verfahrensteilschritt kann man also vom Triggerimpuls der Filterscheibe unabhängig werden.
- 20 Es ergibt sich somit die Möglichkeit, anhand von Gütekriterien aus der großen Anzahl von vorhandenen Spektren eine bestimmte Anzahl Einzelspektren auszuwählen. Diese Einzelspektren können aber noch Störungen, beispielsweise Signalrauschen, aufweisen.
- 25 Eine Störungsunterdrückung kann im allgemeinen durch eine gewichtete Mittelung (sog. averaging) erreicht werden. Man kann zeigen, daß eine Mittelung von mehr als 15 Perioden bereits zu einem guten Ergebnis führt.
- 30 Beispielsweise sind in der Figur 3 zwei Frequenzspektren dargestellt, die nach dem vorher beschriebenen Verfahrensschritt vorverarbeitet und einer Mittelung über 30 Perioden unterzogen wurden. Dabei ist das erste Spektrum von einer oxygenierten und das zweite Spektrum 35 von einer desoxygenierten Probe gewonnen worden.

Da die vorverarbeiteten Signale periodisch und bandbegrenzt sind, können sie mit Hilfe der Fourier-Transformation in den Frequenzraum transformiert werden. Die Transformation führt zu einer Darstellung der Wellenlängenfunktionen als Amplituden-Frequenzdiagramme und ist in der Figur 4 für beide Proben dargestellt.

Der Aufbau der Interferenz-Filterscheibe 5 bedingt bei hohen Rotationsgeschwindigkeiten einen über den Wellenlängenbereich nahezu symmetrischen Signalverlauf, was insbesondere aus Figur 3 ersichtlich ist. Die Signalverarbeitungsgeschwindigkeit kann dadurch erhöht werden, daß jeweils nur eine Periodenhälfte gemessen und anschließend gespiegelt wird. Bei hohen Rotationsgeschwindigkeiten ist ein theoretischer Informationsverlust vernachlässigbar.

Änderungen der Hämoglobin-Oxygenierung bewirken eine deutliche Veränderung der korrespondierenden Amplituden-Frequenzdiagramme, wobei durch eine Oxygenierung eine Zunahme der Amplituden bewirkt wird.

Es hat sich gezeigt, daß kleine Änderungen in der Oxygenierung zwar nur solche geringen Änderungen im Signalverlauf bewirken, die visuell kaum bzw. gar nicht erkennbar sind; im Frequenzraum ergibt sich jedoch ein deutlicher Unterschied, der zur weiteren Auswertung herangezogen wird.

Die Figur 5 zeigt nun eine Reihe derartiger Spektren, die ausgehend von einer oxygenierten Probe in Zwischenschritten bis zu einer desoxygenierten Probe gewonnen wurden und die Kinetik solcher Vorgänge zeigen. Als Parameter ist die Zeit in 10s-Schritten eingetragen, wobei die Oxygenierung mit der Zeit abnimmt. Derartige

Spektren können sich beispielsweise bei der Stickstoffbegasung einer vorher oxygenierten Meßprobe ergeben, wobei dieser kinetische Vorgang reversibel ist.

5 Es bietet sich an, für die Spektren folgende Parameter zu ermitteln:

- 10 a) $m(t)$: entspricht einer Probe mit unbekannter Oxygenierung
- b) $h(t)$: entspricht der Probe mit dem am stärksten oxygenierten Spektrum
- 15 c) $l(t)$: entspricht der Probe mit dem am stärksten desoxygenierten Spektrum

Der Anteil von $h(t)$ an $m(t)$ ergibt sich aufgrund folgender Korrelationsbeziehung:

20
$$m(t) = \alpha \cdot h(t) + \beta \cdot l(t) \quad (1)$$

Der Faktor α stellt ein Maß für den oxygenierten und β ein Maß für den desoxygenierten Anteil im Spektrum dar. Insbesondere der interessierende Faktor α kann
25 nun derart ermittelt werden, daß Gleichung (1) sowohl mit dem Spektrum einer voll oxygenierten Probe als auch dem Spektrum einer voll desoxygenierten Probe korreliert wird. Damit ist die Möglichkeit gegeben, eine quantitative Aussage im Rahmen der Gewebefotometrie zu treffen.

30 Messungen haben gezeigt, daß sich der Anteil der hohen Frequenzen am Meßsignal in charakteristischer Weise speziell mit der Oxygenierung ändert. Diese Signalmerkmale können also als quantitatives Maß für den Oxygenie-

35

runsgang betrachtet werden, wobei nach Vorgabe einer Eichkurve aus diesem Merkmal sofort der Oxygenierungsgrad einer unbekannten Meßprobe ermittelt werden kann.

- 5 In der Figur 6 bedeutet A das Analogsignal des Fotomultipliers 7. Dieses wird über einen Filter 11 zur Bandbegrenzung und einen A/D-Wandler 12 mit hoher Abtastfrequenz digital gewandelt und anschließend einem Speicher 15 zwecks Zwischenspeicherung zugeführt. Über
10 einen Triggersignalgeber 13 können Impulse aus der Drehung der Monochromatorscheibe 5 abgeleitet werden, welche charakteristisch für den Spektrentakt sind und als Start- sowie Resetimpulse verwendet werden können. Vorteilhafterweise kann die Digitalisierung von einer
15 Takteinheit 14 entsprechend der aktuell vorliegenden Wellenlänge der Interferenzfilterscheibe 5 nach Fig. 1 gesteuert sein.

- Nach Vorgabe eines Gütekriteriums GK im bereits beschriebenen Sinne lassen sich bei einer Vielzahl
20 aufgenommener und zwischengespeicherter Spektren die geeigneten herausgreifen. Im vorliegenden Fall dient der Triggerimpuls speziell zur Anwahl eines ersten Referenzspektrums. In einer Vergleichseinheit 16 wird
25 die "Referenz-Periode" mit den im Speicher 15 zwischengespeicherten Spektren verglichen. Aus der großen Anzahl der gespeicherten Meßwerte wird damit durch Vergleich eine vorgegebene Anzahl weiterer Spektren bestimmt, die zusammen der Einheit 20 zur
30 Störungsunterdrückung zugeführt werden.

- Zur Störungsunterdrückung wird anschließend in einer nachgeschalteten Einheit 20 eine selektive Aufaddition und Mittelwertbildung (sog. "averaging") durchgeführt,
35 was einer Filterung der Spektren gleichkommt. Damit ist das Signal weitgehend rauschfrei, so daß es einer Einheit 25 zur Fourier-Transformation zugeführt werden kann.

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, vor der Fourier-Transformation eine Entzerrung der Spektren vorzunehmen. Eine dazu vorgesehene Einheit 22 dient gleichermaßen zur oben erläuterten Signalspiegelung.

5

- Aus dem fourier-transformierten Spektrum wählt ein Signalselektor 26 als Merkmalsextrahierer die für die Oxygenierung signifikanten Frequenzen bzw. Frequenzbereiche aus. Solche Merkmale sind wie erwähnt der
- 10 Anteil der hohen Frequenzen: Zur quantitativen Erfassung können entweder direkt die Amplituden bei den Maxima verwendet werden; es kann zur genauen Messung auch das Verhältnis der Summe der Amplituden solcher Frequenzen, die oberhalb eines vorgegebenen Minimums liegen, zur
- 15 Summe der Amplituden der Frequenzen, die unterhalb des Minimums liegen, ermittelt werden. In der Figur 4 sind die zugehörigen Flächen durch Schraffur angedeutet.

- Dem Signalselektor 26 zur Gewinnung der Signalmerkmale
- 20 ist eine Eicheinheit 27 zugeordnet. Durch Vergleichen der Meßwerte mit einer vorgegebenen Kennlinie in einer Analyseeinheit 28 wird die Oxygenierung unbekannter Proben bestimmt und auf einer Anzeigeeinheit 29 digital oder analog angezeigt. Zusätzlich können die Daten
- 25 rechnerkompatibel abgespeichert werden.

- Das beschriebene Verfahren und die zugehörige Vorrichtung sind außer für eine allgemeine Gewebefotometrie speziell zur quantitativen Ermittlung der Blut-Sauerstoff-Sättigung im Gewebe geeignet. Die vorgeschlagene
- 30 Meßmethode kann dazu auch bei sich ändernden Hämoglobinkonzentrationen angewendet werden. Neben der Untersuchung des Hämoglobins können mit dem gleichen Ver-

fahren auch andere absorbierende und fluoreszierende Farbstoffe gewebefotometrisch erfaßt werden, sofern ein frequenzabhängiges Verhalten vorliegt. Hier ergeben sich bisher ungenutzte Möglichkeiten für eine
5 quantitative Auswertung.

21 Patentansprüche

6 Figuren

10

15

20

25

30

35

- 17 -

1/3

Nummer:

Int. Cl. 3:

Anmeldetag:

Offenlegungstag:

33 28 862

G 01 N 21/25

10. August 1983

28. Februar 1985

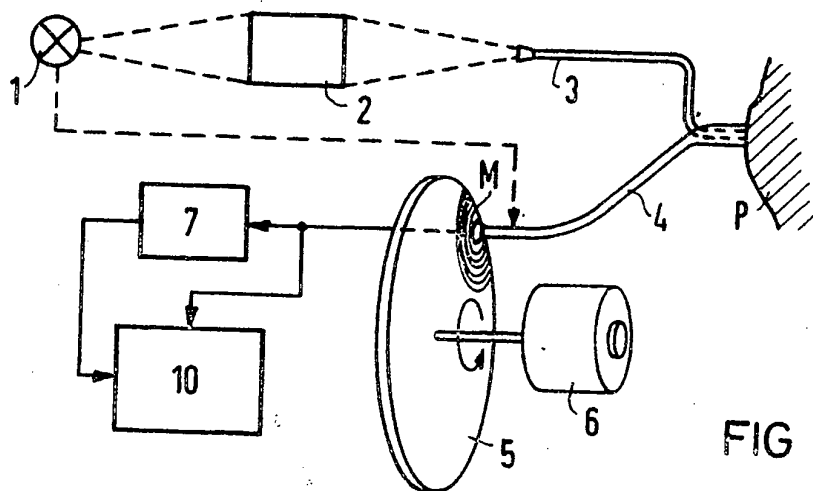


FIG 1

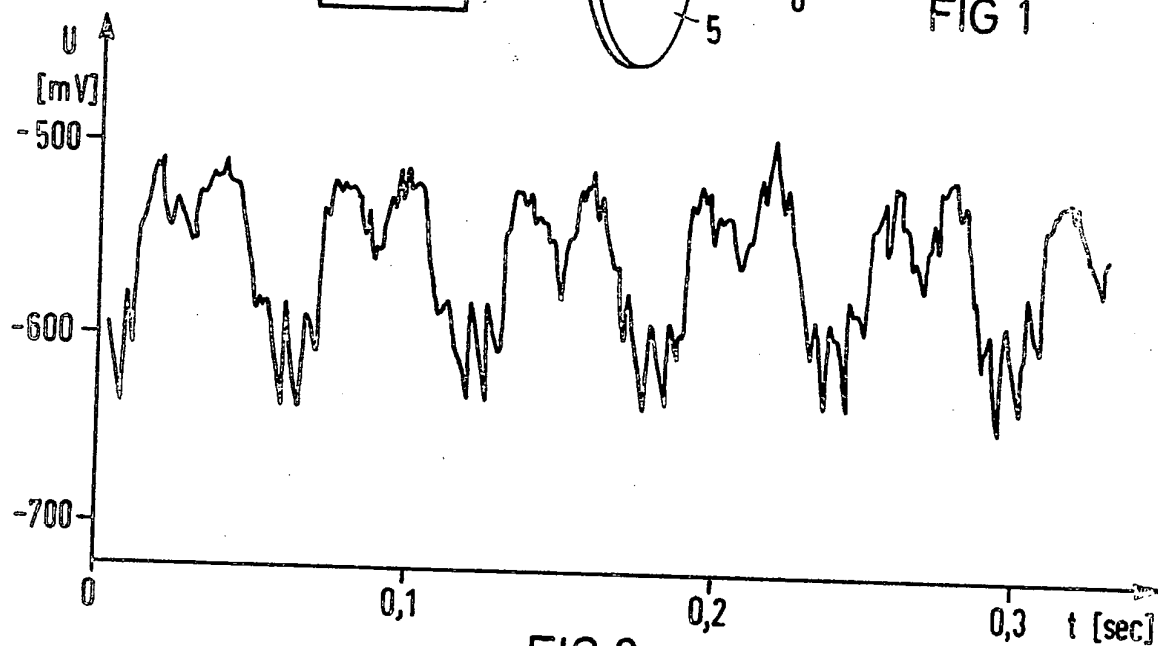


FIG 2

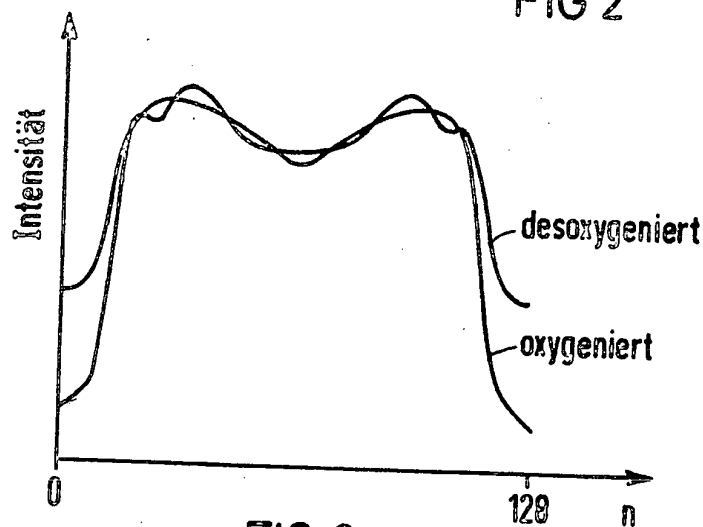
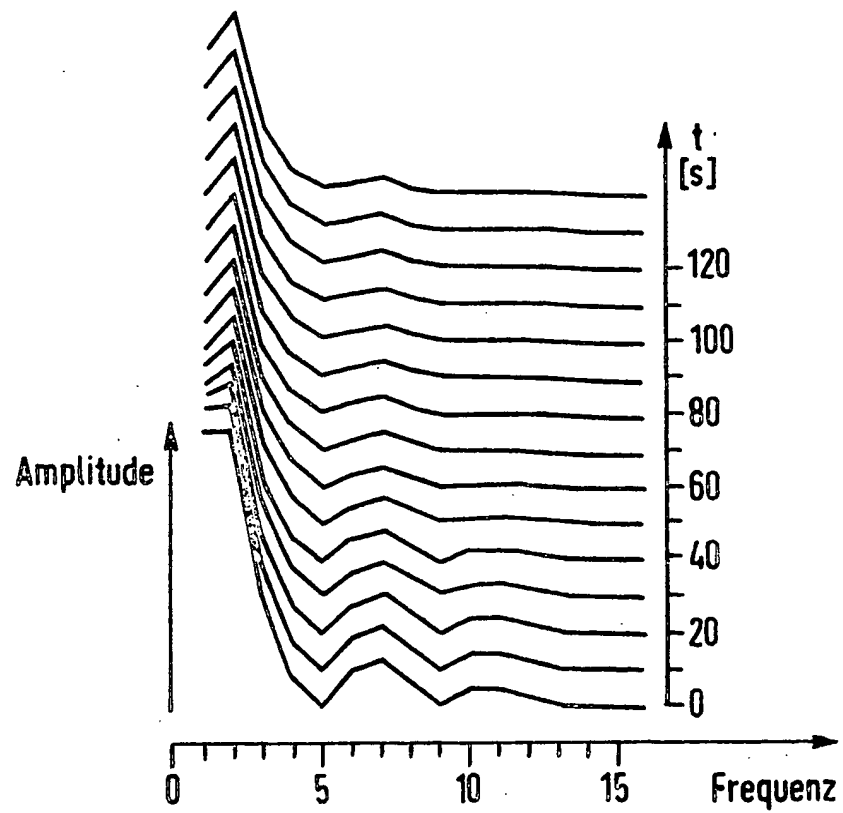
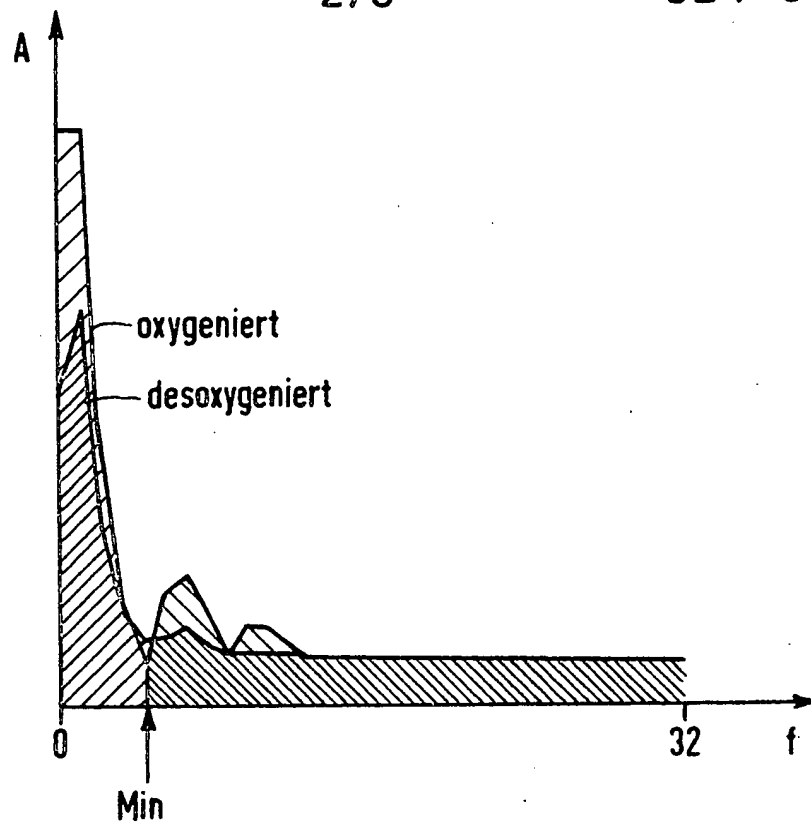


FIG 3



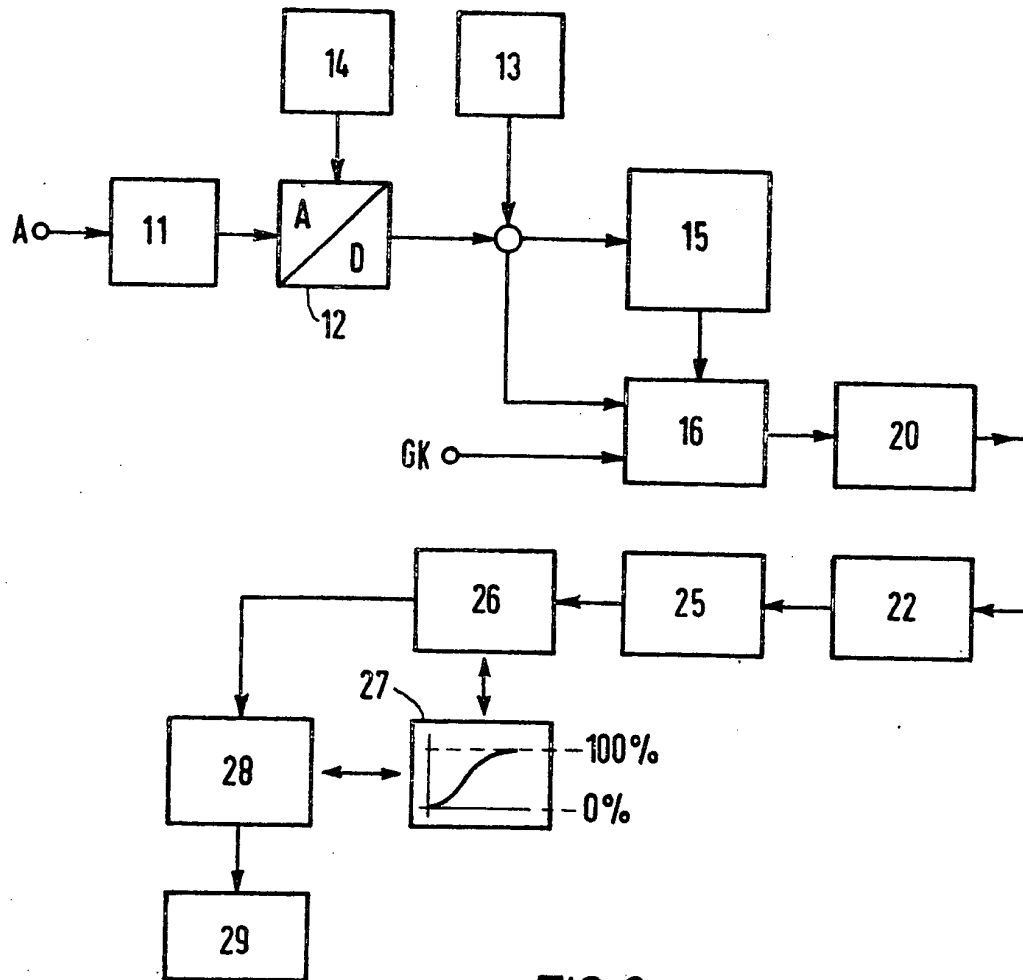


FIG 6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)